

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: José LIS and Philippe LEFEVRE

Group Art Unit:

Serial No.: Not yet assigned  
(Claiming Priority of  
French Appln. No. FR 01 03156,  
filed March 8, 2001)

Examiner:

Filed: (on even date herewith)

For: **PROCESS FOR PREPARING A DIRECTLY COMPRESSIBLE BETA-  
CYCLODEXTRIN, AND DIRECTLY COMPRESSIBLE BETA-  
CYCLODEXTRIN THUS OBTAINED**

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

A formal claim for the benefit of priority of the filing date of March 8, 2001 of prior French Patent Application No. FR 01 03156, referred to in the Declaration and Power of Attorney document as required by 37 C.F.R. 1.63, is hereby requested for the above-identified application.

A certified copy of the priority document is submitted herewith.

Acknowledgment of this Claim of Priority and the receipt of the certified copy of the priority document by the Examiner and/or the Office in the next official communication mailed from the U.S. Patent and Trademark Office, is respectfully requested.

Respectfully submitted,

José LIS and Philippe LEFEVRE

March 6, 2002  
Date

By:

Michael O. Sturm  
Michael O. Sturm  
Reg. No. 26,078

HENDERSON & STURM LLP  
206 Sixth Avenue, Suite 1213  
Des Moines, Iowa 50309-4076  
Telephone: (202) 296-3854  
Telefax: (202) 223-9606

jc997 U.S. PTO

10/091917





JC997 U.S. PTO  
10/091917  
03/06/02

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 FEV. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVE , D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB-540 W / 190600

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>8 MARS 2001</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0103156</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>08 MARS 2001</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> CABINET PLASSERAUD 84, Rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> BFF010095			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> PROCÉDE DE PREPARATION D'UNE BETA-CYCLODEXTRINE DIRECTEMENT COMPRESSIBLE, ET BETA-CYCLODEXTRINE DIRECTEMENT COMPRESSIBLE AINSI OBTENUE.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ROQUETTE FRERES	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 . 5 . 7 . 2 . 0 . 0 . 0 . 5 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville	62136	LESTREM
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES RÉQUIS DATE <b>8 MARS 2001</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0103156</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 190600	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			BFF010095		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société			CABINET PLASSERAUD		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	84, Rue d'Amsterdam			
	Code postal et ville	75009	PARIS		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>					
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>					
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Didier BOULINGUIEZ CPI-921035				<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> <b>C. CONTE</b>	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UNE BÊTA-CYCLODEXTRINE  
DIRECTEMENT COMPRESSIBLE, ET BÊTA-CYCLODEXTRINE  
DIRECTEMENT COMPRESSIBLE AINSI OBTENUE

5 L'invention a pour objet un procédé de préparation  
d'une bêta-cyclodextrine pour compression directe. Plus  
précisément, l'invention a pour objet un procédé de  
préparation d'une bêta-cyclodextrine possédant une  
10 comprimabilité élevée et stable dans le temps pour  
l'utiliser comme excipient-liant de compression directe.  
Elle vise également la bêta-cyclodextrine directement  
compressible ainsi obtenue.

Les cyclodextrines, macrocycles contenant six, sept  
ou huit motifs glucose selon qu'il s'agit d'alpha, de bêta  
15 ou de gamma-cyclodextrine, sont largement décrites dans la  
littérature, en particulier pour leurs propriétés  
solubilisatrices et stabilisatrices de divers composés.  
Ces propriétés, essentiellement dues à leur capacité à  
former un complexe en présence de composés aptes à se  
20 loger, en tout ou partie, à l'intérieur de ces  
macrocycles, trouvent un réel intérêt dans les industries  
alimentaires, pharmaceutiques et phytosanitaires.

Parmi les trois types de cyclodextrines naturelles  
existants, la bêta-cyclodextrine, que l'on appellera par  
25 la suite plus simplement  $\beta$ CD, a fait l'objet de nombreux  
travaux dans le domaine pharmaceutique, travaux orientés  
presque exclusivement sur ses propriétés encapsulantes  
optimales. De nombreux articles mettent en évidence les  
propriétés d'excipient de la  $\beta$ CD, et laissent présager un  
30 intérêt certain en galénique.

Une des principales techniques galéniques est la  
compression directe. La production de comprimés par  
compression directe impose que la poudre utilisée soit  
compressible, c'est à dire qu'elle forme un comprimé  
35 cohésif et dur sous l'action de la pression, mais aussi  
qu'elle possède une granulométrie suffisante pour une  
utilisation sur des presses à comprimer.

En effet, une poudre de granulométrie trop faible présentera deux défauts rédhibitoires qui sont une absence d'écoulement, ou un écoulement insuffisant pour remplir les matrices à la cadence imposée par les presses à comprimer, et l'introduction des fines particules entre toutes les pièces en mouvement, avec pour conséquence des phénomènes de grippage, le ralentissement et l'arrêt de la machine, mais aussi des problèmes de pollution.

Si les  $\alpha$  et les  $\gamma$ -cyclodextrines présentent la compressibilité recherchée à des granulométries compatibles avec une production sur presse à comprimer, les  $\beta$ -cyclodextrines de l'art antérieur présentent une compressibilité insuffisante à la granulométrie souhaitée, et une granulométrie trop faible lorsque la poudre est compressible. En effet, l'aptitude à la cohésion est alors due à la faible taille des particules. Par ailleurs, les petites particules compressibles sont souvent obtenues par séchage par atomisation et présentent le défaut, outre la faible taille de ces particules, de produire des poudres de  $\beta$ CD à teneur en eau réduite qui sont instables sous forme de poudre ou de comprimés, dans des conditions climatiques de stockage ordinaires.

Il est donc apparu qu'il n'existait pas de  $\beta$ CD apte à se comprimer directement, c'est à dire sans granulation préalable. Des recherches ont été faites pour tenter de préparer des mélanges physiques de  $\beta$ CD et d'actifs, pour compression directe. Ces recherches ont montré que la comprimabilité de la  $\beta$ CD était très variable et que les propriétés d'écoulement n'étaient pas satisfaisantes pour une utilisation à l'échelle industrielle.

Les travaux de GIORDANO et al. (Int. J. of Pharmaceutics, 62 (1990) 153-156) ont montré que la teneur en eau de la  $\beta$ CD jouait un rôle important. En effet, la  $\beta$ CD anhydre est moins comprimable que la  $\beta$ CD hydratée. Cependant, ces travaux ont montré que des comprimés préparés à partir de  $\beta$ CD anhydre réhydratée étaient

instables dans le temps. En effet, on observait une perte de comprimabilité de 50% au bout de 20 jours de stockage.

Il existait donc un besoin non satisfait pour une  $\beta$ CD présentant des propriétés fonctionnelles optimisées pour la compression directe. Forte de ce constat, la Société demanderesse a donc cherché à mettre au point un procédé de préparation de  $\beta$ CD directement compressible.

L'invention se rapporte donc à un procédé de préparation de  $\beta$ CD de comprimabilité élevée et stable dans le temps, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de déshydratation de  $\beta$ CD hydratée jusqu'à une teneur en eau inférieure à 6%, de préférence inférieure à 4% et plus préférentiellement encore inférieure ou égale à 2%, suivie d'une réhydratation forcée jusqu'à une teneur en eau supérieure à 10%, de préférence supérieure à 12% et plus préférentiellement encore supérieure ou égale à 13%. La Demanderesse a en effet démontré après de longs travaux de recherche que la vitesse de réhydratation d'une  $\beta$ CD déshydratée combinée avec un seuil particulier de déshydratation avait une importance primordiale dans la qualité et la stabilité de la comprimabilité du produit final.

Ainsi, une comprimabilité optimale et stable dans le temps est obtenue lorsque la  $\beta$ CD subit une déshydratation jusqu'à une teneur en eau inférieure ou égale à 6% en poids, puis une réhydratation forcée jusqu'à une teneur en eau supérieure ou égale à 10%.

Par réhydratation forcée, on entend une réhydratation rapide, non naturelle, qui se distingue des techniques de l'art antérieur consistant en une reprise en eau lente, en enceinte climatique ou à l'air libre. La vitesse de réhydratation selon l'invention est donc supérieure à celle des techniques antérieures appliquées à la  $\beta$ CD.

La déshydratation est réalisée par tout moyen de séchage connu de l'homme du métier. Elle peut être effectuée par exemple sur un séchoir à lit fluidisé, sur un séchoir sous vide ou encore aux micro-ondes.

En ce qui concerne la réhydratation, celle-ci peut être effectuée sur tout type d'appareillage permettant une réhydratation rapide, par exemple en granulateur à lit d'air fluidisé ou en mélangeur-granulateur continu.

5 Les températures de conduite de la déshydratation dépendent de l'appareillage utilisé. De préférence, on utilisera un sécheur-granulateur à lit d'air fluidisé, avec un air préalablement déshydraté sur batterie froide à 4°C puis chauffé à la température maximale possible, soit 10 environ 120°C. Cette étape est conduite jusqu'à l'obtention de la teneur en eau recherchée.

La réhydratation est de préférence effectuée sur le même appareillage après refroidissement. Le sécheur-granulateur est refroidi avec de l'air injecté à une 15 température de 20°C. Lorsque la température du produit est inférieure à 60°C, de l'eau est ensuite pulvérisée par exemple à un débit de 800 ml/minute, et à raison de 13 litres par 100 kg de charge initiale de poudre. Cette étape est conduite jusqu'à l'obtention de la teneur en eau 20 recherchée. La température à laquelle cette réhydratation est menée est de préférence inférieure à 40°C. En effet, au-delà de cette température, on observe un début de granulation qui nécessite un tamisage supplémentaire de façon à enlever les granulats formés.

25 Selon une variante du procédé conforme à l'invention, la  $\beta$ CD est tamisée, le plus généralement de manière à obtenir une coupe granulométrique comprise entre 100 et 200 micromètres. Ce tamisage peut être effectué avant ou après chaque étape du procédé. De préférence, il est 30 effectué juste avant l'étape de réhydratation.

Le procédé conforme à l'invention permet ainsi d'obtenir une bêta cyclodextrine directement compressible présentant une comprimabilité améliorée tout en étant parfaitement stable au stockage.

35 Cette  $\beta$ CD est caractérisée par une comprimabilité supérieure à 70 N exprimée dans un test C. Ce test C consiste à mesurer la force, exprimée en Newton (N), qui est représentative de la comprimabilité de la poudre étudiée. Cette force traduit la résistance à l'écrasement



d'un comprimé qui est cylindrique et plat, d'un diamètre de 13 mm, d'une épaisseur de 5 mm, et d'une masse volumique apparente de 1,2 g/ml. Il est particulièrement surprenant qu'une  $\beta$ CD préparée selon un procédé conforme à l'invention puisse présenter conjointement cette comprimabilité nettement améliorée par rapport aux produits de l'art antérieur, et être parfaitement stable dans le temps.

La  $\beta$ CD obtenue selon le procédé conforme à l'invention est d'autre part caractérisée en ce qu'elle présente une surface spécifique, sur la fraction comprise entre 100 et 160 micromètres, supérieure ou égale à 1,0 m<sup>2</sup>/g, un diamètre moyen de particules supérieur à 80 micromètres et une masse volumique apparente sur la fraction comprise entre 100 et 315 micromètres supérieure ou égale à 0,45 g/ml, de préférence supérieure ou égale à 0,50 g/ml.

La surface spécifique est déterminée grâce à un analyseur de surface spécifique Quantachrome, basé sur un test d'absorption de l'azote sur la surface du produit soumis à l'analyse, en suivant la technique décrite dans l'article BET Surface Area by Nitrogen Absorption de S. BRUNAUER et al. (Journal of American Chemical Society, 60,309,1938).

La  $\beta$ CD obtenue selon l'invention présente en outre une stabilité supérieure ou égale à six mois à température ambiante.

On entend par stabilité une variation de la comprimabilité selon le test C inférieure à 40%.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples qui suivent, qui se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1 : influence des taux de déshydratation/réhydratation.

5 On prépare de la  $\beta$ CD directement compressible par déshydratation en étuve climatique et réhydratation au moyen d'un séchoir-granulateur en lit d'air fluidisé STREA-1 commercialisé par la société AEROMATIC.

10 On étudie différents taux de déshydratation/réhydratation et leur influence sur les propriétés en compression des échantillons obtenus. Le taux d'humidité est contrôlé après chaque manipulation par mesure sur dessiccateur METTLER LP 16. L'humidité est affichée directement en pourcentage par rapport au poids de matériaux de départ non séché.

15 La comprimabilité des poudres obtenues ainsi que de la  $\beta$ CD de départ est déterminée suivant le test C suivant :

20 On prépare des comprimés à partir des poudres à tester auxquelles on ajoute au préalable 1% en poids de stéarate de magnésium en tant que lubrifiant.

25 La compression est effectuée sur presse alternative FROGERAIS de type AM, équipée de poinçons plats de diamètre 13 mm. On règle sur la presse l'enfoncement du poinçon supérieur et le volume de remplissage de la matrice, de façon à obtenir des comprimés de densité 1,2 pour une épaisseur de 5 mm, et on détermine la dureté correspondante exprimée en Newtons en utilisant un duromètre SCHLEUNIGER-2E.

30 La variation de la granulométrie peut influencer sur le test de comprimabilité, il est donc important d'exprimer ce test pour une coupe précise. En effet, l'écoulement est amélioré par l'augmentation de la taille granulométrique.

35 La coupe granulométrique des échantillons testés est donc définie comme suit :

taille en micromètres ( $\mu\text{m}$ )	200 à 160	160 à 125	125 à 80	80 à 50
%	30	30	20	20

Le tableau ci-dessous reprend les différents essais réalisés, faisant varier les taux de déshydratation/réhydratation.

5

Essai N°	Déshydratation (% eau)	Réhydratation (% eau)	Dureté Schleuniger (TEST C) (N)
1	1.2	13.07	134
2	2.19	14.05	156
3	2.42	10.94	94
4	4.74	13.1	100
5	4.75	13.06	115
6	4.8	13.12	122
7	4.82	10.17	98
8	4.96	14.85	111
9	5.04	13.01	110
10	5.1	12.82	121
11	7.19	13.9	100
12	7.29	11.3	70
13	8.08	12.76	78
$\beta\text{CD}$ initiale	-	-	25

10

Ces résultats démontrent que de très bons résultats sont obtenus pour une déshydratation inférieure à 6% et une réhydratation supérieure à 10%. La meilleure comprimabilité est obtenue lors d'une déshydratation inférieure ou égale à 2% et d'une réhydratation supérieure ou égale à 13%. Ces résultats démontrent en outre que ces

deux critères doivent être remplis simultanément pour obtenir une bonne comprimabilité.

5 La  $\beta$ CD obtenue selon le procédé conforme à l'invention présente sans conteste une comprimabilité nettement supérieure à la  $\beta$ CD native.

Exemple 2 : mise en œuvre d'un procédé selon l'invention sur séchoir-granulateur à lit d'air fluidisé

10

La faisabilité de  $\beta$ CD selon l'invention est étudiée sur sécheur-granulateur à lit d'air fluidisé et testée sur un matériel de type GPCG 15 - GLATT (BINZEN).

15

La quantité de  $\beta$ CD mise en œuvre est de 20 kg par essai.

20

La déshydratation est effectuée à une température de 120°C, et un air préalablement déshydraté sur batterie froide à 0°C. La teneur en eau finale est inférieure à 2%. Différentes durées de chauffage sont étudiées.

La réhydratation est effectuée par pulvérisation d'eau, à différents débits et températures. La teneur en eau finale est supérieure ou égale à 13%.

25

Les différents échantillons sont testés selon le test C conforme à l'invention. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

	Essai 1	Essai 2	Essai 3	Essai 4	Essai 5
<b>Séchage</b>					
Température de l'air entrant	120°C	100°C	120°C	120°C	120°C
Débit d'air (m3 / h)	550	550	400	550	550
<b>Cinétique de séchage (% H2O)</b>					
- 4 min	10.9	13.0	12.4	13.0	12.3
- 8 min	9.9	11.4	10.7	11.9	11.2
- 12 min	7.4	11.0	9.3	10.3	9.8
- 20 min	2.0	6.8	5.2	6.3	1.5
- 30 min	1.6	2.7	1.4	1.6	--
<b>Teneur en eau en fin de séchage</b>	1.6	1.1	1.3	1.4	1.5
<b>Réhydratation</b>					
Refroidissement de l'appareil (10min)	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Débit d'eau (g/min)	270	360	360	360	550
Durée de pulvérisation	13 min	8.5 min	10.0 min	10.5 min	7.0 min
Température de l'air (entrée)	40°C	30°C	48°C	55°C	55°C
<b>Teneur en eau en fin de réhydratation</b>	13.5%	13.7%	13.4%	12.4%	13.7%
<b>Durée totale du traitement</b>	53 min	86 min	55 min	43 min	31 min
<b>Granulométrie (diamètre moyen en µm)</b>	122	101	124	93*	85*
<b>Test C (N)</b>	90	136	76	129	163

5      Tous les échantillons réalisés présentent la comprimabilité recherchée. Le refroidissement de la poudre avant réhydratation s'avère facultatif. La quantité d'eau à pulvériser est dépendante de la température de l'air et du débit de pulvérisation.

Les variations au test C sont dues aux différences de granulométrie des poudres.

\* les essais 4 et 5 ont mis en œuvre une réhydratation du produit à 55°C. A cette température, on a observé un début de granulation qui a nécessité un tamisage afin d'enlever les agglomérats formés. Ceci explique la granulométrie obtenue pour ces deux essais, légèrement inférieure aux autres essais.

### Exemple 3 : étude de stabilité

On prépare de la  $\beta$ CD selon l'essai 2 de l'exemple 1.

Trois échantillons sont préparés :  $\beta$ CD initiale,  $\beta$ CD déshydratée et  $\beta$ CD réhydratée. Ces trois échantillons sont stockés dans des emballages plastiques à 20°C, 55% d'humidité relative pendant plus de six mois.

Les teneurs en eau avant et après stockage sont mesurées, ainsi que la comprimabilité selon le test C.

Les résultats sont donnés par le tableau suivant :

	$\beta$ CD initiale	$\beta$ CD déshydratée	$\beta$ CD réhydratée selon l'invention
Teneur en eau initiale	11,4%	0,9%	13,3%
Teneur en eau après stockage	13,7%	8%	12,9%
Test C avant stockage	25N	< 10N	156N
Test C après stockage	< 10N	< 10N	151N

On constate que la reprise en eau de la  $\beta$ CD obtenue selon un procédé conforme à l'invention est très faible. De plus la comprimabilité est pratiquement identique après six mois de stockage (on observe une diminution de la dureté de 3%), ce qui reflète une excellente stabilité.

**Exemple 4 : comprimabilité en présence d'un actif**

Des comprimés sont réalisés avec un taux croissant de vitamine C cristallisée, sur presse alternative FETTE  
 5 Exacta 21.

Les comprimés sont de forme plane, et ont un diamètre de 10mm pour une épaisseur de 4 mm.

On mesure la dureté maximale de chaque comprimé sur duromètre ERWEKA de type TBH 30 GMD.

10 Les résultats sont donnés par le tableau suivant :

Teneur en vitamine C (%)	0	5	10	25	50
Dureté maximale des comprimés (N)	195	195	195	135	65

On obtient des duretés élevées jusqu'à des teneurs de 50% de vitamine C, bien que celle-ci soit réputée non  
 15 comprimable seule.

Ceci illustre le pouvoir de liant de compression particulièrement satisfaisant de la  $\beta$ CD obtenue selon un procédé conforme à l'invention.

20 **Exemple 5 : comparaison aux produits de l'art antérieur.**

On effectue un test C selon l'invention sur différentes  $\beta$ CD de l'art antérieur :

- 25
- RINGDEX B et BR (MERCIAN)
  - CELDEX P (NIHON SHOKUHIN KAKO)

Puis les comprimés sont stockés à température ambiante et 54% d'humidité relative pendant deux jours et leur dureté est mesurée selon le test C après deux jours.

30 Les résultats sont donnés par le tableau suivant :

	TENEUR EN EAU (%)	Diamètre moyen des particules ( $\mu$ m)	TEST C (N)	Dureté selon le TEST C après 2 jours à 20°C et 54%HR
1:RINGDEX B	3,8	60	154	94
2:RINGDEX BR	3,4	125	58	0
3:CELDEX P	5,4	53	185	80
$\beta$ CD selon l'invention	13,7	100	140	128

5 Les produits 1 et 3 présentent un test C élevé, mais en parallèle ils présentent une granulométrie faible et une teneur en eau faible. Dans des conditions ordinaires de stockage, la reprise en eau des comprimés fait chuter très rapidement leur dureté.

L'augmentation de la granulométrie de ces produits (exemple du produit 2) fait chuter leur comprimabilité.



REVENDECATIONS

5 1. Procédé de préparation de bêta-cyclodextrine de comprimabilité élevée et stable dans le temps, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de déshydratation de bêta-cyclodextrine hydratée jusqu'à une teneur en eau inférieure à 6%, de préférence inférieure à 4% et plus préférentiellement encore inférieure ou égale à 2% en poids, suivie d'une réhydratation forcée jusqu'à une 10 teneur en eau supérieure à 10%, de préférence supérieure à 12% et plus préférentiellement encore supérieure ou égale à 13% en poids.

15 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la déshydratation est effectuée sur séchoir-granulateur à lit d'air fluidisé.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la réhydratation est effectuée sur granulateur à lit d'air fluidisé.

20 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réhydratation est effectuée par pulvérisation d'eau à une température inférieure à 60°C, et de préférence inférieure à 40°C.

25 5. Bêta-cyclodextrine caractérisée par une comprimabilité supérieure à 70 N exprimée dans un test C.

30 6. Bêta-cyclodextrine selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle présente une surface spécifique selon la méthode BET supérieure ou égale à 1 m<sup>2</sup>/g pour une fraction granulométrique comprise entre 100 et 160 micromètres.

7. Bêta-cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 5 à 6, caractérisée en ce qu'elle présente un diamètre moyen de particules supérieur à 80 micromètres.

35 8. Bêta-cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce qu'elle présente une masse volumique apparente supérieure ou égale à 0,45 g/ml, et de préférence supérieure ou égale à

0,50 g/ml, pour une fraction granulométrique comprise entre 100 et 315 micromètres.

- 5      9. Bêta-cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle présente une stabilité supérieure à six mois à température ambiante.

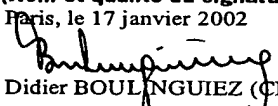
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)			
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0103156	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) PROCÉDE DE PREPARATION D'UNE BETA-CYCLODEXTRINE DIRECTEMENT COMPRESSIBLE, ET BETA-CYCLODEXTRINE DIRECTEMENT COMPRESSIBLE AINSI OBTENUE			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> ROQUETTE FRERES			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		LIS	
<b>Prénoms</b>		José	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	322, Pavé de Laventie	
	<b>Code postal et ville</b>	59253	LA GORGUE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		LEFEVRE	
<b>Prénoms</b>		Philippe	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	3600, Rue de Merville	
	<b>Code postal et ville</b>	59660	HAVERSKERQUE
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Paris, le 17 janvier 2002  Didier BOULANGUIEZ (CPI-921035)			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.